

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FÁRMACIA

**FOGACHOS NA MENOPAUSA E SUA RELAÇÃO COM DOENÇAS  
INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS**

Aluno: Victor de Souza Borges

Orientador: Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr.

Porto Alegre - RS

2018

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, enormemente, ao professor e meu orientador Dr. Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr. a quem tenho profundo carinho e admiração e a todos do laboratório FisCel, que me receberam e acolheram muito bem nesses anos, muito obrigado pelos ensinamentos e pelas risadas. Agradeço ao Sistema Único de Saúde brasileiro pela minha saúde e prometo sempre defender seus princípios de universalização, equidade e integralidade. Também agradeço aos meus amigos, por ajudarem a manter minha sanidade mental.

## RESUMO

A menopausa marca o fim do período reprodutivo da mulher é definida como a interrupção da menstruação por pelo menos 12 meses, resultante da perda da atividade do folículo ovariano e consequente diminuição nos níveis dos hormônios sexuais. Quando as concentrações plasmáticas de estrogênio, principal hormônio sexual feminino, iniciam seu declínio no climatério, diversos efeitos fisiológicos podem ser observados e a mulher começa a apresentar maior risco para doenças inflamatórias crônicas. O fogacho, causado pelo estreitamento da zona termoneutra da temperatura corporal, é o principal sintoma clínico da menopausa, influencia negativamente a qualidade de vida da mulher e sua severidade e ocorrência parecem predizer um estado de inflamação crônica. Com o aumento na expectativa de vida mundial, torna-se de suma importância compreender os efeitos causados pela depleção do estrogênio em mulheres na menopausa, uma vez que estas podem chegar a passar mais de um terço da vida nessa condição, impactando diretamente a qualidade de vida das mesmas.

**Palavras-chave:** Menopausa. Estrogênio. Fogacho. Inflamação crônica

## Sumário

1.	Introdução.....	5
2.	Estrogênio e doenças inflamatórias crônicas .....	7
3.	Sintomas vasomotores na menopausa.....	10
4.	Conclusão.....	15
5.	Referências .....	16

## 1. INTRODUÇÃO

Mulheres já nascem com todos os folículos ovarianos imaturos que terão durante a vida e desses, apenas uma pequena parte será maturado e ovulado durante o ciclo reprodutivo, entre a puberdade e a menopausa. Aproximadamente 99% dos folículos imaturos sofrerão morte celular programada, esse processo apoptótico começa no nascimento e normalmente continua até a quinta década de vida com a chegada da menopausa<sup>41, 28</sup>.

Menopausa é um evento importante na vida da mulher e é definida como a interrupção da menstruação por pelo menos 12 meses, resultante da perda da atividade do folículo ovariano, marcando o fim do ciclo reprodutivo. A idade média na qual ocorre esse evento é de aproximadamente 51 anos, porém, pode variar entre 45-54 anos de idade nas diferentes populações<sup>1, 31</sup>.

Algumas mulheres experienciam a menopausa prematura que é a insuficiência ovariana antes dos 40 anos de idade, ou ainda, a menopausa precoce que é marcada pelo fim do período menstrual entre 40 – 44 anos de idade<sup>5</sup>. A idade de início da menarca e a quantidade de gravidezes que a mulher teve durante a vida reprodutiva, influenciam diretamente no risco da mulher ter uma menopausa prematura ou precoce. Além destes, diversos fatores genéticos e de estilo de vida também influenciam na idade em que ocorre a menopausa<sup>5, 34</sup>.

O fim do período reprodutivo da mulher ainda pode se dar por causas não naturais, como quimioterapia ou ooforectomia (retirada de um ou ambos ovários)<sup>42</sup>. Em ambas as situações ocorre a queda na produção de estrogênio e progesterona<sup>42</sup>, bem como aumento na concentração de FSH (do inglês *Follicle Stimulating Hormone*)<sup>37</sup>. No geral, mulheres que tiveram menopausa precoce ou prematura, aparentam ter um risco maior de doenças cardiovasculares, osteoporose, mortalidade de todas as causas e também problemas cognitivos<sup>37, 38, 39, 42</sup>.

O estrogênio, principal hormônio sexual feminino, é um importante indutor da resposta anti-inflamatória<sup>48</sup>, tendo um papel fundamental como protetor cardiovascular ao longo da vida<sup>2, 49</sup>. O que faz com que as mulheres estejam mais protegidas contra doenças inflamatórias crônicas quando comparadas aos homens<sup>44</sup>.

Por isso, quando as concentrações plasmáticas de estrogênio iniciam seu declínio no climatério<sup>43</sup>, diversos efeitos fisiológicos começam a ser observados, tais como, desbalanço na regulação do metabolismo lipídico<sup>45</sup>, alterações na distribuição do tecido adiposo e no gasto energético, estando relacionado a um maior risco de obesidade e de comorbidades relacionadas com a obesidade<sup>40</sup>. O estrogênio também possui a habilidade de induzir produção de óxido nítrico, o qual, induz a expressão de HSP70, uma proteína de choque térmico (do inglês, *Heat Shock Protein* de 70 kDa), que é uma chaperona citoprotetora e anti-inflamatória. Conseqüentemente, durante a menopausa, diversas funções homeostáticas baseadas na expressão de HSP70 estrogênio-dependente começam a colapsar<sup>23</sup>, fazendo aumentar diversos parâmetros pró-inflamatórios<sup>2</sup>.

A depleção nos níveis de estrogênio leva a um estreitamento da zona termoneutra e esse estreitamento leva a uma maior probabilidade de a mulher apresentar sintomas vasomotores<sup>22</sup>.

Em torno de 70% das mulheres em período de transição para a menopausa (climatério) experienciam os sintomas vasomotores, conhecidos como sudorese noturna e fogachos (*hot flashes* em inglês)<sup>24</sup>. São considerados os principais sintomas da menopausa e apesar de não causarem nenhum perigo inerente à saúde da mulher, eles são clinicamente relevantes na prática ginecológica<sup>22</sup>. Estudos recentes sugerem que os sintomas vasomotores estão entre os mais fortes indicadores de doenças cardiovasculares ainda em fase subclínica em mulheres de meia-idade<sup>24</sup>.

A transição da menopausa é marcada por mudanças nos níveis dos hormônios sexuais produzidos pelos folículos e também por significantes mudanças metabólicas, associadas, tais mudanças podem causar uma ampla variedade de sintomas nas mulheres de meia-idade<sup>33</sup> e esse conjunto de sintomas varia em ocorrência e severidade entre essas mulheres<sup>35</sup>. Com o aumento na expectativa de vida mundial, torna-se de suma importância compreender os efeitos causados pela depleção do estrogênio em mulheres na menopausa, uma vez que estas podem chegar a passar mais de um terço da vida nessa condição, impactando diretamente a qualidade de vida das mesmas<sup>5</sup>.

## 2. ESTROGÊNIO E DOENÇAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

O envelhecimento, per se, aumenta o risco de doenças inflamatórias crônicas, como doenças cardiovasculares e diabetes, devido a senescência celular<sup>46</sup>. O estrogênio é um importante indutor da resposta anti-inflamatória<sup>48</sup> e tem um papel fundamental como protetor cardiovascular ao longo da vida da mulher<sup>2, 49</sup>. Está bem estabelecido que pelo menos alguns dos efeitos citoprotetores e anti-inflamatórios mediados pelo estrogênio seja devido à produção do gás vasodilatador óxido nítrico, este, tem papel importante na resposta ao choque térmico. A dissipação do excesso de calor é crucial para a manutenção da vida, pois elevações mínimas na temperatura corporal podem desregular funções celulares devido a desnaturação proteica. Ao mesmo tempo, o óxido nítrico é um potente ativador da expressão de HSP70, uma chaperona citoprotetora que tem a função de ajudar no enovelamento de outras proteínas e proteger as células durante o choque térmico<sup>23</sup>.

Entretanto, com a mudança do status reprodutivo e o declínio das concentrações plasmáticas do estrogênio no climatério, mulheres que antes eram mais protegidas contra eventos cardiovasculares, devido a esse hormônio, passam a apresentar maiores níveis de biomarcadores pró-inflamatórios<sup>2</sup> e mudanças no perfil lipídico<sup>19</sup>.

O estrogênio exerce seus efeitos biológicos por meio de duas isoformas de receptores de estrogênio (ER), ER $\alpha$  e ER $\beta$ . A expressão de ER $\alpha$  e ER $\beta$  parece diminuir durante a transição da menopausa, mesmo quando ajustados pela idade das mulheres. Mudanças na expressão desses receptores provavelmente levam a importantes efeitos metabólicos nos diferentes tecidos. No musculo esquelético, os níveis de ambos os tipos de receptores são maiores no começo da menopausa e vão diminuindo conforme a transição<sup>53</sup>. No tecido adiposo, parece haver um declínio maior nos níveis de ER $\alpha$  em relação ao ER $\beta$ <sup>52</sup>, entretanto, Park, et al<sup>54</sup>, não encontraram essa redução nos níveis dos receptores neste tecido, porém, acharam que uma maior proporção ER $\alpha$ /ER $\beta$  no tecido adiposo apresenta maior sensibilidade a insulina, mostrando que o balanço dos dois subtipos de receptores é importante para a funcionalidade do tecido<sup>54</sup>.

Todos os parâmetros pró-inflamatórios encontram-se aumentados durante a transição da menopausa, tais como TNF- $\alpha$  e IL-6 (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  e Interleucina-6)<sup>2</sup>, aumentando a importância desse período para os riscos cardiovasculares<sup>57</sup>. O déficit de estrogênio também está relacionado a danos vasculares, como rigidez arterial e disfunção endotelial<sup>47, 55</sup>, que predispõem à inflamação, vasoconstrição e a permeabilidade vascular. Estes danos representam diferentes aspectos da doença cardiovascular, porém, certamente há uma convergência entre esses processos patofisiológicos<sup>55</sup>. Juntos, esses fatores elevam consideravelmente o risco de desenvolvimento de aterosclerose na mulher.

Além, das mudanças no perfil hemodinâmico e nos níveis de biomarcadores pró-inflamatórios, diversos outros parâmetros associados a doenças inflamatórias se alteram durante a menopausa, dentre eles, vale ressaltar a mudança na distribuição do tecido adiposo, que se deposita preferencialmente no tecido subcutâneo das coxas e glúteos antes do climatério e após o decaimento na concentração do estrogênio, migra para a região visceral, no tronco e abdômen<sup>11</sup>. O perfil hematopoiético também se altera durante a menopausa, com uma maior contagem de leucócitos, principalmente neutrófilos e hiperhomocisteinemia, que aumentam o risco de doenças cardiovasculares<sup>7</sup>.

O tecido adiposo possui diversas funções endócrinas, parácrinas e autócrinas e pode influenciar tanto nas funções metabólicas locais, quanto sistêmicas. Os tecidos adiposos epicárdico e pericárdico possuem características endócrinas distintas e não devem ser avaliadas como um único depósito de gordura. Mulheres pós-menopausadas possuem maior risco de calcificação arterial do que mulheres em estágios anteriores da menopausa. A espessura da gordura epicárdica foi o melhor preditor da rigidez arterial na menopausa, independentemente da idade<sup>55</sup>. O volume tecido adiposo pericárdico não mostrou relação com menopausa, apesar de estar relacionado com maior rigidez arterial<sup>56</sup>.

Durante a transição da menopausa não só há um desbalanço entre o índice de massa magra e gordura total<sup>27</sup>, mas também, um aumento nos níveis de VLDL, LDL e apolipoproteína-B e diminuição no nível de HDL<sup>19</sup>. Contudo, alguns estudos mostram que o HDL aparece aumentado em mulheres pós-menopausadas em relação às pré-menoapausadas<sup>27</sup>, sugerindo um mecanismo de proteção contra os efeitos

deletérios associado aos outros biomarcadores. Além disso, mulheres que apresentam maiores níveis basais de estradiol antes da menopausa aparentam estar mais protegidas quanto ao risco de desenvolver diabetes durante a menopausa, o aumento acentuado do FSH também colabora nessa proteção<sup>17</sup>.

Além da menopausa em si, a idade de início da menopausa também é um fator importante para o estado inflamatório da mulher. A menor duração da vida útil reprodutiva da mulher devido a menopausa precoce, seja por causas naturais, seja por procedimentos cirúrgicos ou quimioterapia, está ligada a um maior risco de doenças inflamatórias crônicas<sup>25, 7, 4</sup>. A variação na idade da menopausa está associada a diversos fatores, como número de gravidezes, idade na menarca<sup>5</sup>, etnia, estilo de vida, tabagismo e alcoolismo e ainda à fatores socioeconômicos, como escolaridade e renda<sup>1</sup>.

O estrogênio sozinho, não necessariamente dita as funções metabólicas e cognitivas, ele é parte de um sistema complexo envolvendo muitos mecanismos celulares e moleculares que impactam no perfil inflamatório e também na capacidade da memória da mulher<sup>28, 29</sup>, embora ainda seja difícil de detectar as possíveis variações sutis que a menopausa possa causar no desempenho cognitivo<sup>20, 30</sup>.

### 3. SINTOMAS VASOMOTORES NA MENOPAUSA

A maioria das mulheres irão experienciar, em algum momento durante a transição da menopausa, sintomas vasomotores, como sudorese noturna e fogachos, sendo a queixa mais frequente das mulheres de meia idade<sup>24</sup>. Estes sintomas levam a um sentimento de desconforto causado pelo aumento repentino da temperatura corporal, vasodilatação da pele e sudorese, podem diferir em intensidade, frequência e duração<sup>24</sup>. A maior parte das mulheres não atravessa longos períodos de tempo com eles, sendo 2,5 anos a média<sup>15</sup>, entretanto, podem durar por mais de 10 anos dependendo da severidade dos mesmos<sup>24</sup>.

A depleção nos níveis de estrogênio leva à elevação nos níveis de noradrenalina, que causa o aumento nos receptores de serotonina hipotalâmicos e então ao estreitamento da zona termoneutra (Fig. 1), que descreve a faixa homeostática da variação de temperatura corporal<sup>36</sup>, o declínio do estrogênio também estimula os receptores adrenérgicos, levando também ao estreitamento da zona termoneutra<sup>22</sup>. Os fogachos ocorrem quando a temperatura central eleva acima do limite da zona termoneutra, enquanto os calafrios ocorrem com a queda da temperatura abaixo do limite, uma zona termoneutra mais estreita leva a uma maior probabilidade de a mulher apresentar sintomas vasomotores<sup>23</sup>.

Os sintomas vasomotores causam desconforto e influenciam negativamente a qualidade de vida da mulher, além disso, são um preditor importante de possíveis alterações fisiológicas sendo clinicamente relevantes na prática ginecológica<sup>22</sup>.

A causa dos sintomas vasomotores é multifatorial e fatores comportamentais e demográficos parecem estar relacionado a eles. A etnia também está associada aos fogachos: mulheres caucasianas parecem ter menor probabilidade de apresentarem os sintomas do que as não caucasianas<sup>15</sup>, o consumo moderado de álcool parece encurtar a duração dos fogachos. Além disso, a baixa escolaridade, alto IMC e sedentarismo também estão ligados ao aumento na frequência e intensidade dos sintomas<sup>13</sup>, fazendo crer-se que a intervenção em uma ou mais dessas variáveis poderia amenizar os sintomas.

Figura 1 Estreitamento da zona termoneutra.

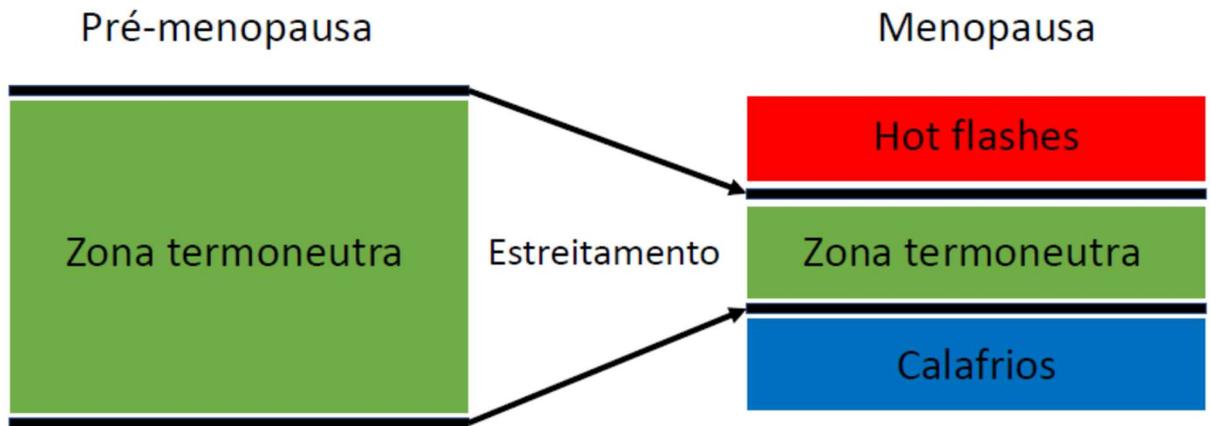
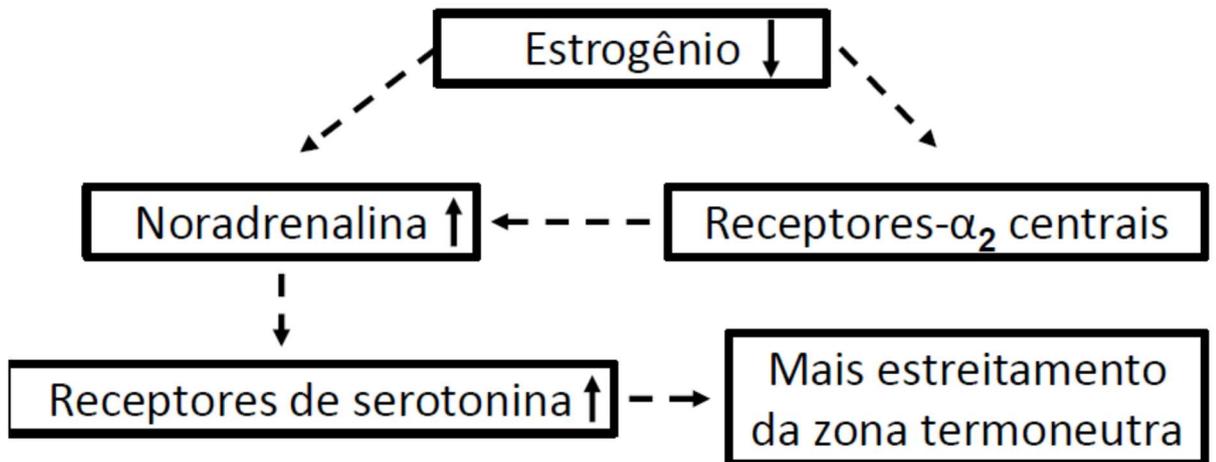


Figura 2 Neurotransmissores envolvidos.



Adaptado de Krause e Nakajima (2014).

O sistema nervoso autônomo, o qual regula os órgãos viscerais e a resposta de luta-ou-fuga, aparenta ter um papel importante na patofisiologia dos sintomas vasomotores<sup>12</sup>. O aumento na atividade do sistema nervoso autônomo central vs periférico, pode explicar o porquê de mulheres com sintomas vasomotores apresentaram alterações hemodinâmicas como, menor índice de débito cardíaco e maior resistência vascular<sup>3</sup>, além de uma menor função endotelial<sup>14</sup>. Estas alterações corroboram o achado de que mulheres com sintomas vasomotores mais frequentes possuem maior pressão arterial e risco aumentado de serem pré-hipertensas<sup>13</sup>.

Os mecanismos ligando os sintomas vasomotores com o aumento no risco de desenvolver doenças cardiovasculares ainda não está completamente entendido. Com a depleção do estrogênio, a mulher perde seu grande protetor anti-inflamatório, adicionado a isso, marcadores pró-inflamatórios, tais como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8 encontram-se aumentados e a intensidade dos fogachos parece estar positivamente relacionada aos níveis dos marcadores<sup>3, 8</sup>. O índice HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance), conhecido por ser marcador de resistência à insulina, também parece estar relacionado com a severidade dos sintomas vasomotores<sup>9</sup>. O tecido adiposo regula diversas funções metabólicas e alguns dos hormônios liberados por esse tecido, possuem papel fundamental no desenvolvimento da resistência à insulina. Maior razão entre os níveis de leptina/adiponectina indica que o tecido adiposo é influenciado pela severidade dos sintomas vasomotores<sup>9</sup>.

Todavia, a ocorrência dos sintomas vasomotores não aparenta estar relacionada com o nível da proteína C-reativa<sup>3</sup>, e ainda, eles não parecem associados com a ativação dos marcadores homeostáticos, nem à um perfil pró-coagulante e anti-fibrinolítico<sup>26</sup>.

Além de influenciar diretamente no perfil cardiometabólico, a maior frequência de sintomas vasomotores mostrou estar relacionado com maior número de lesões na substância branca cerebral<sup>20</sup>, essas lesões estão associadas ao maior risco de derrame e declínio cognitivo.

Estudos apontam que o cortisol poderia ter influência<sup>3</sup> nos sintomas vasomotores, onde a exposição prolongada e repetida a este hormônio, devido ao estresse causado pelos picos da temperatura corporal, promoveria a

dessensibilização do efeito anti-inflamatório do mesmo. Todavia, ainda não há um consenso sobre essa afirmação<sup>6</sup>.

Além dos fatores psicossociais, a sudorese noturna é um dos determinantes da qualidade do sono nas mulheres em transição da menopausa e problemas no sono estão relacionados com desfechos negativos de saúde, como depressão, doenças cardiovasculares e diabetes, piorando a qualidade de vida da mulher. De fato, quanto mais severos os sintomas vasomotores relatados pela paciente, pior é a qualidade do sono da mesma<sup>16</sup>. Muitos outros fatores interagem nesse problema, sendo a sudorese noturna um deles. Apesar de ainda necessitarmos de mais estudos para comprovar a hipótese, a hipnose<sup>10, 51</sup> e acupuntura<sup>50</sup> parecem ser uma alternativa para aliviar os sintomas vasomotores e melhorar a qualidade do sono das mulheres.

Por outro lado, a resposta anti-inflamatória baseada na expressão de HSP70 induzida pelo estrogênio e dependente de óxido nítrico, durante a vida reprodutiva da mulher, induz diretamente a vasodilatação dependente de óxido nítrico, evitando assim o superaquecimento e a agregação plaquetária, diminuindo o risco de doenças cardiovasculares durante o período fértil. Em contraste, durante o climatério, quando os níveis de estrogênio começam a cair, essa resposta continua sendo produzida por mecanismos diferentes e indiretos. Enquanto os níveis de estrogênio decaem durante a perimenopausa, seu efeito supressor sobre os neurônios KNDy (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin) tende a desaparecer, portanto, o consequente aumento na atividade da KNDy leva a estimulação de óxido nítrico dependente de kisspeptina e à produção de HSP70. Por consequência, a produção de óxido nítrico dependente de estrogênio é substituída pela secreção de óxido nítrico provocada por KNDy na menopausa.

Durante os fogachos há produção de óxido nítrico, coordenada pela kisspeptina que também bloqueia a ativação do NF-κB, um importante fator nuclear que conduz a fase inicial de processos pró-inflamatórios, sendo que o óxido nítrico também bloqueia o NF-κB, tanto diretamente, quanto indiretamente, via HSP70.

Por mais estranho que pareça, apesar de os fogachos estarem associados a doenças inflamatórias crônicas, em algum nível eles exercem uma função de citoproteção, o que parece ser uma resposta evolutiva que tenta compensar o eixo estrogênio-óxido nítrico-HSP70 durante o declínio do estrogênio na menopausa<sup>23</sup>.

AUTOR	CONDIÇÃO (N)	TIPO DE ESTUDO	AValiação	RESULTADO
[3] GORDON 2016	Transição entre menopausa e pós-menopausa (186)	Transversal	Relação entre sintomas vasomotores e respostas cardiovasculares e neuroendócrinas em um protocolo de estresse psicossocial	Menor débito cardíaco e maior vasoconstrição. Atividade neural simpática aumentada.
[6] GERBER 2017	Transição entre menopausa e pós-menopausa (109)	Transversal	Relação entre sintomas vasomotores e níveis salivares de cortisol durante o dia.	Não foi observada relação entre cortisol salivar e sintomas vasomotores.
[9] HUANG 2017	Sem sintomas (52) Leve a moderados (47) Severos (52) Pós-menopausa (151)	Transversal	Relação entre a severidade dos sintomas vasomotores e hormônios liberados pelo tecido adiposo.	Altos níveis de leptina e baixos de adiponectina estão associados com a severidade dos sintomas
[13] JACKSON 2016	Transição entre pré-menopausa e menopausa (2839)	longitudinal	Relacionar os sintomas vasomotores mudanças cardiovasculares.	Sintomas vasomotores mais frequentes estão relacionados com maior risco de hipertensão.
[8] HUANG 2017	Pós-menopausa (202)	Transversal	Relacionar a intensidade dos sintomas vasomotores com os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.	Fogachos estão associados com os níveis de IL-8 e TNF- $\alpha$ circulante.
[14] THURSTON 2017	Transição entre menopausa e pós-menopausa (304)	Transversal	Relacionar os sintomas vasomotores com disfunção endotelial.	Os sintomas vasomotores mais frequentes foram associados com perda da função endotelial.
[26] HARRINGTON 2017	Pós-menopausa (2148)	Transversal	Associar os sintomas vasomotores com os parâmetros homeostáticos.	Não foi encontrada evidencia que os sintomas vasomotores estejam associados com os marcadores homeostáticos.

## 4. Conclusão

A menopausa é um evento importante na vida da mulher e além de marcar o fim do período reprodutivo, traz consigo diversas alterações fisiológicas e metabólicas devido à interrupção da produção dos hormônios sexuais, principalmente do estrogênio. O estrogênio possui papel importante na manutenção da homeostase na mulher e sua depleção altera o perfil lipídico da mulher, aumenta o risco de doenças inflamatórias crônicas e leva ao estreitamento da zona termoneutra, levando as mulheres a apresentarem o sintoma mais comum na menopausa, o fogacho. Este sintoma clínico é um preditor importante de possíveis alterações fisiológicas que levam a um estado de inflamação crônica e sua ocorrência e severidade estão acompanhadas com o aumento de diversos parâmetros pró-inflamatórios.

Por outro lado, fogacho não é apenas um sintoma clínico, mas que, por causa da enorme produção de óxido nítrico durante os episódios vasomotores, ocorre sempre em paralelo a indução de HSP70 que é um anti-inflamatório natural, bloqueador fisiológico do NF- $\kappa$ B. Portanto, fogacho pode ser uma resposta natural do organismo na tentativa de manter o status anti-inflamatório que se observa durante a fase reprodutiva da mulher.

Por isso, intervenções que tendem a aumentar a capacidade termorreguladora, entre eles exercício físico e sauna, podem ajudar a regular o estado inflamatório e diminuir os sintomas vasomotores.

## 5. REFERÊNCIAS

1. WANG, M., Age at natural menopause and associated factors in adult women Findings from the China Kadoorie Biobank study in Zhejiang rural area. **PLoS One**. v. 13(4) e0195658. 2018.
2. CAMPESI, I., et al. Ageing/Menopausal Status in Healthy Women and Ageing in Healthy Men Differently Affect Cardiometabolic Parameters. **International journal of medical sciences**. v. 13(2) p 124-132. 2016.
3. GORDON, JL., et al. Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. **Menopause**. v. 23(11) p 1189-1198, 2016.
4. LEY, SH., et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. **American heart association**. v. 6(11), 2017.
5. MISHRA, GD., et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. **human reproduction**. v. 32(3) p 679-686, 2017.
6. GERBER, LM., et al. Hot flashes and midlife symptoms in relation to levels of salivary cortisol. **Maturitas**. v. 96 p 26-32, 2017.
7. CRAMER, DW., VITONIS, AF. Signatures of reproductive events on blood counts and biomarkers of inflammation: Implications for chronic disease risk. **PLoS One**. v. 12(2) e0172530, 2017.
8. HUANG, W-Y., et al. Circulating interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  are associated with hot flashes in healthy postmenopausal women. **PLoS One**. V(8) e184011. 12, 2017.
9. HUANG, W-Y., et al. Circulating leptin and adiponectin are associated with insulin resistance in healthy postmenopausal women with hot flashes. **PLoS One**. v. 12(4) e0176430, 2017.
10. BARTON, DL., et al. Efficacy of a Biobehavioral Intervention for Hot Flashes: A Randomized Controlled Pilot Study. **Menopause**. v. 24(7) p 774-782, 2017.
11. DMITRUK, A., et al. Body composition and fatty tissue distribution in women with various menstrual status. **Roczniki Państwowego Zakładu Higieny**. v. 69(1) p 95-101. 2018.
12. GIBSON, CJ., et al. Cardiac Autonomic Function and Hot Flashes Among Perimenopausal and Postmenopausal Women. **Menopause**. v. 24(7) p 756-761. 2017.
13. JACKSON, EA., et al. Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. **Journal of women's health**. v. 25(12) p 1204-1209, 2016.

14. THURSTON, RC., et al. Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women. **Journal of north American menopause society**. v. 25(11) p 1354-1361, 2017.
15. SMITH, RL., et al. Risk Factors for Extended Duration and Timing of Peak Severity of Hot Flashes. **PLoS One**. v. 11(5) e0155079, 2016.
16. KIM, M-J., et al. Vasomotor and physical menopausal symptoms are associated with sleep quality. **PLoS One**. v. 13(2) e0192934, 2018.
17. PARK, SK., et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. **Diabetic medicine**. v. 34(4) p 531-538, 2017.
18. SAYAN, S., et al. Relationship between vasomotor symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. **Journal of international medical research**. v. 46(10) p 4157-4166, 2018.
19. WANG, Q., et al. Metabolic characterization of menopause: cross-sectional and longitudinal evidence. **BMC medicine**. v. 16(1), 2018.
20. THURSTON, RC., et al. Menopausal Hot Flashes and White Matter Hyperintensities. **Menopause**. v. 23(1) p 27-32, 2016.
21. MUKA, T., et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. **Diabetologia**. v. 60(10) p 1951-1960, 2017.
22. KRAUSE, MS., NAKAJIMA ST., Hormonal and Nonhormonal Treatment of Vasomotor Symptoms. **Obstetrics and gynecology clinics of north America**. v. 42(1) p 163-179, 2015.
23. MIRAGEM, AA., HOMEN DE BITTENCOURT, PI. Nitric oxide-heat shock protein axis in menopausal hot flashes. **Human reproduction update**. v. 23(5) p 600-628, 2017.
24. THURSTON, RC., Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. **Climateric**. v. 21 p 96-100, 2018.
25. KLAIR, JS., et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**. v. 64 p 85-91, 2016.
26. HARRINGTON, LB., et al. The Cross-sectional Association between Vasomotor Symptoms and Hemostatic Parameter Levels in Postmenopausal Women. **Menopause**. v. 24(4) p 360-370, 2017.
27. FERNANDEZ, ML., MURILLO, AG. Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than premenopausal women with metabolic syndrome. **Healthcare**. v. 4(20) p 20-29, 2016.
28. KOEBELE, SV., BIMONTE-NELSON, HA. The endocrine-brain-aging triad where many paths meet: female reproductive hormone changes at midlife and their influence on circuits important for learning and memory. **Experimental gerontology**. v. 94 p 14-23, 2017.

29. VEGA, JN., et al. Altered Brain Connectivity in Early Postmenopausal Women with Subjective Cognitive Impairment. **Frontiers in Neuroscience**. 10, 2016.
30. UNKENSTEIN, AE., et al. Understanding women's experience of memory over the menopausal transition: subjective and objective memory in pre-, peri-, and postmenopausal women. **The north American menopause society**. v. 23(1) p 1319-1329, 2016.
31. GOLD, EB., et al. Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Multiethnic Sample. **American journal of epidemiology**. v. 153 (9) p 865-874, 2001.
32. VELARDE, MC., MENON, R. Positive and negative effects of cellular senescence during female reproductive aging and pregnancy. **Cell senescence in reproduction**. v. 230(2) p r59-r76, 2016.
33. KOO, S., et al. Obesity associates with vasomotor symptoms in postmenopause but with physical symptoms in perimenopause: a cross-sectional study. **BMC women's health**. v. 17(126), 2017.
34. ZELEKE, BM., et al. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. **Fertility and sterility**. v. 105(1) p 149-155, 2016.
35. DHANOYA, T., et al. Hot flushes and reproductive hormone levels during the menopausal transition. **Maturitas**. v. 89 p 43-51, 2016.
36. ARCHER, DF., et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? **Climacteric**. v. 14(5) p 515-528, 2011.
37. VUJOVIC, S., et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. **Maturitas**. v. 67 p 91-93, 2010.
38. PODFIGURNA-STOPA, A., et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. **Endocrinol invest**. v. 39 p 983-990, 2016.
39. MUKA, D., et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality. **JAMA cardiology**. v. 1(7) p 767-776, 2016.
40. LEENERS, B., et al. Ovarian hormones and obesity. **Human reproduction update**. v. 23(3) p 300-321, 2017.
41. WALLACE, WHB., KELSEY, TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. **PLoS ONE**. v. 5(e8772) p 1-9, 2010.
42. PRAKAPENKA, AV., BIMONTE-NELSON, HA. Memory and menopause: an unsolved puzzle. **Aging**. v. 10(10) p 2541-2543, 2018.
43. CRANDALL, CJ., et al. Vasomotor Symptom Prevalence Is Associated with Polymorphisms in Sex Steroid-Metabolizing Enzymes and

- Receptors. **The American journal of medicine**. v. 119(9A) p S52-S60, 2006.
44. FREEDMAN, DS., et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Clinical chemistry**. v. 50(7) p 1011-1022, 2004.
  45. PALMISANO, BT., et al. Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. **Advances in experimental medicine and biology**. v. 1043 p 227-256, 2017.
  46. FERRUCI, L., FABRI, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nature reviews cardiology**. v. 15(9) p 505-522, 2018.
  47. CABRERA-REGO, JO., et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. **Clínica e investigación en arteriosclerosis**. v. 30(1) p 21-27, 2018.
  48. HAMILTON, KL., et al. Estrogen and regulation of heat shock protein expression in female cardiomyocytes: cross-talk with NFkB signalling. **Molecular and cellular cardiology**. v. 36 p 577-584, 2004.
  49. MENDELSON, ME., Protective Effects of Estrogen on the Cardiovascular System. **American journal of cardiology**. v. 89(12) p 12-17, 2002.
  50. AVIS, NE., et al. Trajectories of Response to Acupuncture for Menopausal Vasomotor Symptoms: the Acupuncture in Menopause (AIM) study. **Menopause**. v. 24(2) p 191-179, 2017.
  51. ROBERTS, RL., et al. Hypnosis for Hot Flashes and Associated Symptoms in Women with Breast Cancer. **American journal of clinical hypnosis**. v. 60(2) p 123-136, 2017.
  52. PARK, Y-M., et al. Age-and menopause-related differences in subcutaneous adipose tissue estrogen receptor mRNA expression. **Steroids**. v. 121 p 17-21, 2017.
  53. PARK, Y-M., et al. Time since menopause and skeletal muscle estrogen receptors, PGC-1a, and AMPK. **Menopause**. v. 24(7) p 815-823, 2017.
  54. PARK, Y-M., et al. Estradiol-mediated improvements in adipose tissue insulin sensitivity are related to the balance of adipose tissue estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in postmenopausal women. **PLoS ONE**. v. 12(5), 2017.
  55. CABRERA-REGO, JO., et al. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause. **Clínica e investigación en arteriosclerosis**. v. 30(1) p 21-27, 2018.
  56. EL KHOUDARY, SR., et al. Postmenopausal Women With Greater Pericardial Fat Have More Coronary Artery Calcification Than

Premenopausal Women: The of Women's Health Across the Nation (SWAN) Cardiovascular Fat Ancillary Study. **American heart association**. v. 6(e004545), 2017.

57. LESNA, IK., et al. Characterisation and comparison of adipose tissue macrophages from human subcutaneous, visceral and perivascular adipose tissue. **Translational medicine**. v. 14(208), 2016.